

# Carbenicillin 投与時の血清 Transaminase の変動

小幡浩司・夏目 紘・安藤 正

村瀬達良・本多靖明

名古屋第一赤十字病院泌尿器科

(昭和 48 年 10 月 11 日受付)

## 緒 言

Carbenicillin 投与時に、血清 Transaminase の上昇が報告されており、同様の現象は Ampicillin の投与時にも観察されている<sup>1)</sup>。この Transaminase の上昇は、主として GOT であり、かつ投与期間中に限つてみられる現象であることから、投与方法が体内の GOT の誘出に関係していると考えられている。1970 年 KNIRSH は Carbenicillin の筋注時に GOT, GPT の上昇を認めた症例で、Carbenicillin を静注した場合には GOT, GPT の上昇が見られなかつたことから、これら Transaminase が筋に由来するものであると説明し、この場合に CPK が同時に上昇することを報告した<sup>2)</sup>。しかし、CPK の上昇を伴わない GOT, GPT の上昇が多数報告されており、それらは Carbenicillin 静注時に見られる<sup>3)</sup>。

われわれは、前述した報告にもとづき、Carbenicillin 投与時における GOT, GPT, CPK の関係を見るため、泌尿器科手術に伴う Carbenicillin 投与例について、これら酵素の変動を測定し、どのような場合に Carbenicillin による真の Transaminase 上昇と考えるべきかを検討した。

## 方 法

対象は泌尿器科手術の術後に Carbenicillin の投与を

うけた症例中、投与前、投与期間中、投与後に GOT, GPT, CPK の 3 者の測定がなされた 49 症例である。泌尿器科手術においては、正中切開と腰部斜切開では筋の損傷の程度が異なるため、この 2 群にわけて検討した (Table 1)。

Carbenicillin は全例、1回 2g を朝・夕 2 回点滴法で投与した。投与期間は 5 日から 14 日間である。

## 成 績

GOT, GPT について、①手術前、②手術後で、Carbenicillin の投与が行なわれている時期である術後 3 ないし 5 日目、③Carbenicillin の投与が終了している時期である 7 ないし 14 日目の各々の場合について、その平均値を求めると、Fig. 1 のとおりであつた。GOT では、Carbenicillin の投与期間中は、その前後にくらべて上昇の傾向がうかがわれ、上昇の程度は腰部斜切開群がやや高いようにみられるが、全体的にそれほど著明ではない。また GPT の変動は Carbenicillin の投与前中後を通じて明瞭な差はみられず、切開法による差もなかつた。

次に個々の例について GOT, GPT のバラツキを Fig. 2 と Fig. 3 に示した。正中切開群では、GOT の正常値を超えるものが投与期間中に 6 例あり、GPT は 1 例に上昇をみた。腰部斜切開群では、Carbenicillin 投与時の GOT の上昇は 8 例にみられ、GOT 上昇は 1 例あつた。

以上の結果から、Carbenicillin 投与による Transaminase の変動は GOT が主体であり、GPT は GOT

Table 1 Cases treated by carbenicillin

Median incision	
Prostatectomy	10 Cases
Partial cystectomy	6
Total cystectomy	6
Sectio alta	3
Ureterostomy	1
Ileal conduit	1
	<hr/>
	27
Flank incision	
Nephrectomy	5
Partial nephrectomy	1
Nephrolithotomy	1
Pyelolithotomy	6
Ureterolithotomy	8
Nephropexy	1
	<hr/>
	22

Fig. 1 GOT and GPT before, during and after carbenicillin treatment

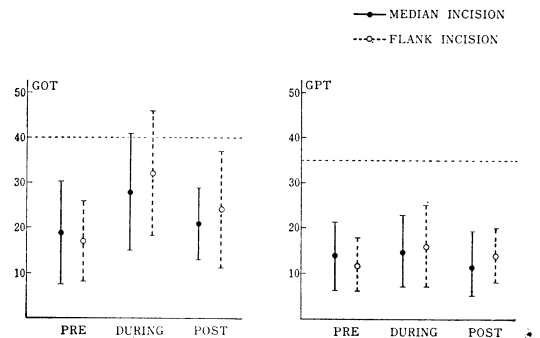


Fig. 2 GOT and GPT levels before, during and after carbenicillin treatment in median incision group

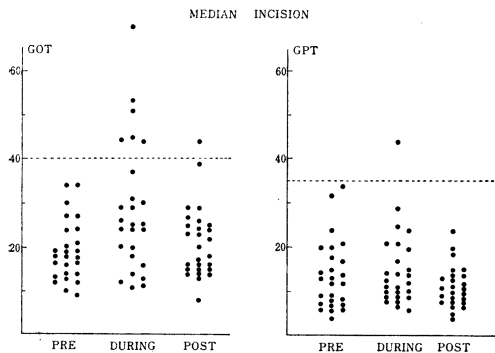


Fig. 3 GOT and GPT levels before, during and after carbenicillin treatment in the flank incision group

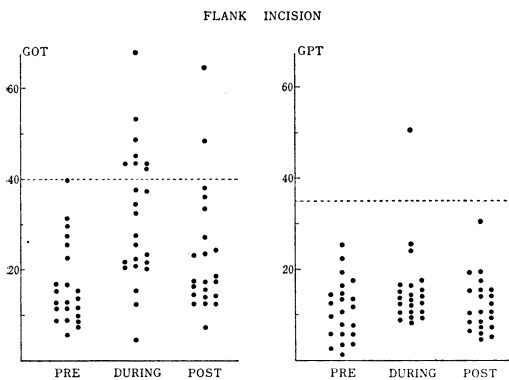


Fig. 4 Comparison of GPK between median incision and flank incision

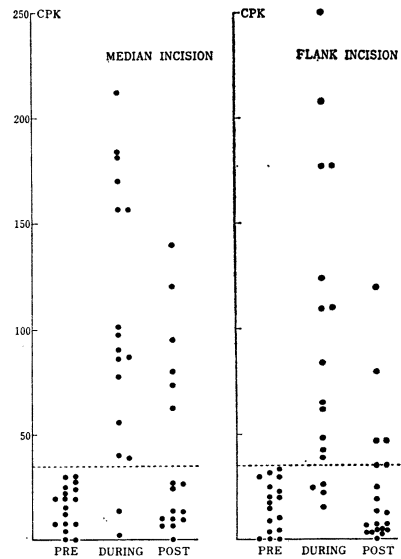


Fig. 5 Correlation of GOT and GPK

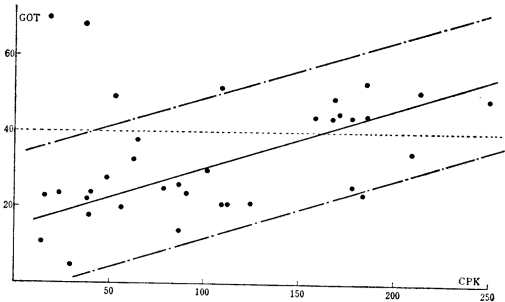
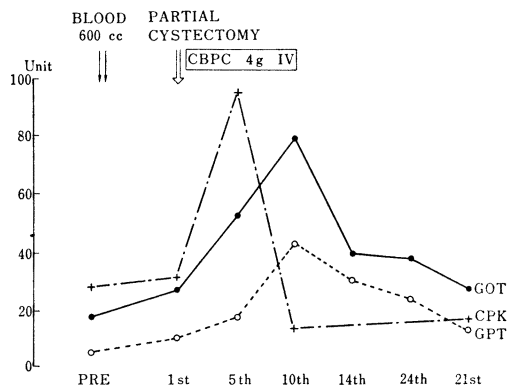


Fig. 6 Case I 70 yrs M



Carbenicillin 1日4gの静注を行なった。Fig. 6に示すとおり、CPKは術後97単位まで上昇したが、次第に正常化したのに反して、GOTは術後5日目まで53単位、13日目80単位と上昇しつづけ、それにつれてGPTも上昇傾向が認められた。GOTの上昇はCarbenicillinの

に付随して考慮すればよいと思われた。

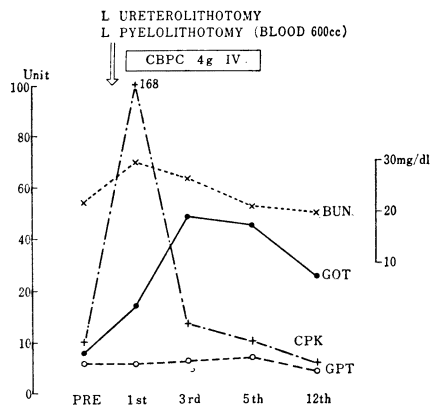
いつぼう、CPKはFig. 4に示すとおり、手術の侵襲によつて術後著明に上昇するが、まもなく正常化する。切開方法による差は、平均値で見ると、正中切開で $103 \pm 62$ 単位、腰部斜切開では $100 \pm 78$ 単位で、筋損傷の多い腰部斜切開群において、とくに高いわけではなく、そのバラツキも広範にわたっている。

Carbenicillin投与時のGOTの上昇がCPKに付随しているか否かを検討するために、Carbenicillin投与中のGOTとCPKの相関をグラフに示すと、Fig. 5のとおり両者により相関関係が認められた。この結果、手術後のCarbenicillin投与によるTransaminaseの変動は、筋由来のGOTが大きく関与しており、GOTとCPKとの相関から大きくはずれた例が、真のGOT上昇とすべきであると推察される。

Fig. 4のグラフ上で、GOT、CPKの相関がないと推察される症例は、縦軸からの2例である。以下、この2例について、臨床経過を述べる。

症例1 症例は70才男子で、前立腺剔除術後に

Fig. 7 Case 2 46 yrs M



投与を中止すると急速に正常化しており、この例は、あきらかに Carbenicillin によって GOT, GPT の上昇が起こつたと考えられよう。本例では術前貧血のために 600 cc の輸血をした以外、特記すべき所見はなかつた。

症例 2 症例は 46 才男子で、長期間介在していた左腎・尿管結石のため、左尿管切石術と左腎盂切石術を同時に行なつた。CPK は術後 168 単位と上昇したが 3 日目には 27 単位に下降したのに拘わらず、GOT は 34 単位から 68 単位とかえつて上昇し、この GOT の軽度上昇は Carbenicillin 投与中持続していた。本例は、術中 972 cc の出血があり、600 cc の輸血を行なつている。BUN も Fig. 7 のとおり、術後軽度の上昇を示した。

### 考 按

合成 Penicillin 剤の注射後、血清 Transaminase が上昇することはすでに Ampicillin においても指摘されている<sup>1)</sup>。Carbenicillin の注射後に血清の Transaminase 上昇については、1970 年 KNIRSCH 等が、正常人の志願者に対して Carbenicillin 2g を 1~3 日間筋注したところ著明な GOT の上昇をみたが、注射を中止するとその値は次第に正常化し、同量の Carbenicillin の静脈内投与で 7~10 日間では、なんの影響もみられないという実験結果を得、Carbenicillin 投与時の GOT の上昇は、肝障害によるのではなく筋損傷にもづくもので、筋注射には CPK が GOT と同様に上昇するが GPT の変化はほとんどなく、静注では CPK も GPT も変化しないと報告した<sup>2)</sup>。

しかし、Carbenicillin 静注時にも、GOT, GPT の上昇があることは、GUMPF の letter によつて明確にされた<sup>3)</sup>。NEU & SWARZ は KNIRSCH よりさきに 1 日 10~70 g の Carbenicillin を静注して治療した尿路感染症例の全例に一過性の GOT の上昇を認めている<sup>4)</sup>。BOXERBAUM 等は、小児の Cystic fibrosis の患者に体重 1 kg 当り 1 日 300~350 mg の Carbenicillin を

Probenecid との併用で静注したところ 52% に GOT の一時的上昇を認めている<sup>5)</sup>。BODEY 等は、成人には 1 日 30 g、小児には 1 日 15 g の Carbenicillin を Probenecid との併用で静注し、22 例中 4 例に GOT, GPT の上昇をみ、その値は最大 GOT 値 364 単位、最大 GPT 値 370 単位であつたと報告している<sup>6)</sup>。GUMPF も、正常肝機能者に 1 日 36 g の Carbenicillin を静注し 17 日目には GOT 100 単位、GPT 320 単位に上昇した例を述べている。

本邦では、Carbenicillin 投与による GOT, GPT の上昇の報告は少なく、投与中の GOT, GPT の測定も 2, 3 の研究者によつて行なわれているにすぎない<sup>7,8)</sup>。われわれはさきに Carbenicillin 1 日 4 g の静注を行なつている間に GOT の一過性上昇をみた例を経験しており<sup>9)</sup>、筋損傷によつて CPK と同時に筋から放出される GOT 以外にも Carbenicillin によつて GOT が誘出される可能性を考えて今回の検討を行なつた。

その結果、手術後投与という条件下で 49 例中 14 例に GOT の上昇を認め、この中で 12 例は CPK との相関が認められたため手術に伴なう筋からの GOT の誘出と判定し、残りの 2 例が真の GOT 上昇と考えられた。われわれの経験した GOT 上昇は決して著しくなく、いずれも 100 単位以下であるが、このうち 1 例は GOT, GPT の両者の上昇傾向を示したが、他の 1 例では GPT は全く変動していなかつた。

本邦では、Carbenicillin の投与量は比較的少量であり、多くて 10 g 前後が標準とされているが、外国では 1 日 30~60 g の投与が行なわれている点が注目される。Carbenicillin 投与時の GOT 上昇は、大量投与時に起きやすいとも考えられる。ROSS 等は、*Proteus meningitis* の治療中に Carbenicillin を 1 日 800 mg/kg から、400 mg/kg に減量して 250 単位をこえる GOT の上昇が 30 単位まで下降した症例を報告している<sup>10)</sup>。また、BOXERBAUM 等、BODEY 等は Carbenicillin の投与時に Probenecid の併用をしており、われわれの第 II 例では、手術後やや腎機能低下が考えられた症例であることから Carbenicillin の体内への貯留が、GOT の誘出に作用しているとも考えられる。

以上のことから、Carbenicillin 投与時の GOT の上昇は、①筋損傷に伴なうもので、GOT だけが上昇し、CPK の上昇に相関する型、②大量投与時で GOT, GPT の両者の上昇がみられる型、③GOT の単独上昇型、の 3 つのパターンが存在すると思われる。いずれにせよ Carbenicillin 投与による Transaminase の上昇はたとえ高値を示しても投与中止によつてすみやかに旧値にもどることは事実である。しかし、筋に由来するもの以外

を除くと、Carbenicillin によつて誘出される GOT, GPT は肝由来であるので、Carbenicillin は Ampicillin と同様なんらかの Hepatotoxicity を有するのではないかという疑いをすてることはできない。従がつて、とくに大量投与時には、GOT と GPT の測定をすることによつて、固定した障害の発現を Check する必要があると思われる。

#### 結 語

(1) 泌尿器科手術の術後に Carbenicillin を1日 4g 静注した 49 例について、GOT, GPT, CPK の変動を検討した。

(2) 手術に伴なう GOT の上昇は 14 例にみられたが、この中で 12 例は CPK とよく相関しており筋由来の GOT 上昇と考えられた。この際には GPT の上昇は認められなかつた。

(3) CPK と相関のない GOT の上昇は 2 例であり Carbenicillin の投与中止によつて旧値にまでもどり、真の GOT, GPT の上昇と考えられた。

(4) Carbenicillin の大量投与時には、肝由来の GOT, GPT の上昇が考えられるので、CPK との相関がみられない場合には充分注意すべきである。

本論文の要旨は第 21 回日本化学療法学会総会において発表された。

#### 文 献

- 1) Physicians' Desk Reference to Pharmaceutical Specialties and Biologicals. Twenty second edition, Oradell, New Jersey, Medical Economics. Inc. 1968
- 2) KNIRSCH A.K. & GRALLA E.J.: Abnormal serum

- transaminase levels after parenteral ampicillin and carbenicillin administration. New Engl. J. Med. 282 : 1081~1082, 1970
- 3) GUMPF D.W.: Elevated SGOT levels after carbenicillin. New Engl. J. Med. 282 : 1489, 1970
- 4) NEU H.C. & SWARZ H.: Carbenicillin : Clinical and laboratory experience with a parenterally administrated penicillin for treatment of *Pseudomonas* infections. Ann. Int. Med. 71 : 903~911, 1969
- 5) BOXERBAUM B. DOERSHUK C.F., PITTMAN S. & MATHEWS L.W.: Efficacy and tolerance of carbenicillin in patients with cystic fibrosis. Antimicrob. Agents & Chemoth. 292~295, 1968
- 6) BODEY G.P. RODRIGUEZ V. & LUCE, J.K.: Carbenicillin therapy of gram negative bacilli infections.
- 7) 石神襄次, 原 信二, 福田泰久, 速見晴明: 尿路感染症に対する Carbenicillin の応用。Chemotherapy 17 : 1238~1243, 1969
- 8) 近藤捷嘉, 天野正道, 新島端夫: 尿路感染症に対する Carbenicillin の大量使用経験。Jap. J. Antibiotics 15 : 175~180, 1972
- 9) 小幡浩司, 夏目 紘, 蔡 衍欽, 山内高峰: 耐性グラム陰性桿菌感染症に対する CB-PC の効果。診療と新薬 8 : 1681~1685, 1970
- 10) ROSS S., KRAYBILL E.N. & KHAN W.: Treatment of *Proteus* meningitis with carbenicillin : A report of four cases. J. Infect. Dis. 122(Suppl.) : 62~70, 1970
- 11) MARKS M.I. & EICKHOFF T.C.: Carbenicillin : A clinical and laboratory evaluation. Ann. Int. Med. 73 : 179~187, 1970

## EVALUATION OF ABNORMAL SERUM TRANSAMINASE LEVELS WITH CARBENICILLIN ADMINISTRATION

KOZI OBATA, HIROSHI NATSUME, TADASHI ANDO,

TATSUO MURASE and YASUAKI HONDA

Department of Urology, Nagoya First Red Cross Hospital

Serum transaminase (GOT & GPT) and creatinine phosphokinase (CPK) levels during carbenicillin administration were determined after urological surgery.

Carbenicillin was administrated intravenously at a daily dose of 4g. The slight elevations of GOT were observed in 14 out of 49 cases during carbenicillin therapy. Abnormal levels of GOT were transient without any sign of liver damage.

A good relationship was obtained between GOT and CPK in the most cases (11 of 13), but a few (2 of 13) did not show any abnormal CPK levels with high GOT levels.

It therefore follows that there are two types of abnormal GOT elevation with carbenicillin administration. One is transient GOT elevation with high CPK levels, and the other is an abnormal liberation of GOT from hepatic cells.